

· 临床 ·

## 糖肾宁对气阴两虚夹瘀型早期糖尿病肾病患者 HGF, CysC 和 TGF- $\beta_1$ 水平的影响

姚玉红, 郭莉阁

(河南省中医院, 郑州 450002)

**[摘要]** **目的:**探讨糖肾宁对气阴两虚夹瘀型早期糖尿病肾病患者肝细胞生长因子(HGF), 胱抑素 C(CysC)和转化生长因子 $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )水平的影响分析,为临床诊断治疗提供参考。**方法:**将 90 例气阴两虚夹瘀型早期糖尿病肾病患者按照随机数字表法分为对照组( $n=45$ )和观察组( $n=45$ );对照组给予洛丁新治疗,治疗组在对照组治疗基础上服用中药汤剂糖肾宁;观察两组的疗效,TGF- $\beta_1$ ,尿白蛋白排泄率(UAER),同型半胱氨酸(Hcy),CysC,HGF,血肌酐(SCr),肌酐清除率(CCr)变化。**结果:**治疗组总有效率(93.33%)显著高于对照组(75.56%),组间有显著性差异( $P<0.05$ );两组治疗后血清 UAER,Hcy,CysC 含量均显著低于治疗前,且具有显著性差异( $P<0.05$ );治疗组治疗后血清 UAER,Hcy,CysC 含量显著低于对照组治疗后,且具有显著性差异( $P<0.05$ );两组治疗后血、尿中 TGF- $\beta_1$  含量均显著低于治疗前,且有显著性差异( $P<0.05$ );两组血清 HGF 含量显著高于治疗前,且有显著性差异( $P<0.05$ );治疗组治疗后血、尿中 TGF- $\beta_1$ ,CCr 含量均显著低于对照组治疗后,且有显著性差异( $P<0.05$ );治疗组治疗后血清 HGF 含量显著高于对照组治疗后,且有显著性差异( $P<0.05$ )。**结论:**糖肾宁联合西药治疗气阴两虚夹瘀型早期糖尿病肾病的疗效显著,能显著提高 HGF 含量,保护肾脏组织;能显著降低 CysC 含量,改善肾小球通透性;能显著降低 TGF- $\beta_1$  含量,抑制肾组织纤维化。

**[关键词]** 糖肾宁; 气阴两虚夹瘀型; 早期糖尿病肾病; 肝细胞生长因子; 胱抑素; 转化生长因子 $\beta_1$

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)12-0139-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015120139

**Impact of Tangshenning to Level of HGF, CysC and TGF- $\beta_1$  in Patients with Two Deficiency of Qi and Yin and Blood Stasis Type of Early Diabetic Nephropathy** YAO Yu-hong, GUO Li-ge (Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

**[Abstract]** **Objective:** This study aimed to investigate the impact of Tangshenning on the levels of hepatocyte growth factor (HGF), cystatin C (CysC) and transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) in patients with two deficiency of Qi and Yin and blood stasis-typed early diabetic nephropathy, to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Method:** According to random number table method, 90 cases of Qi and Yin and blood stasis-typed early diabetic nephropathy patients were randomly divided into control group ( $n=45$ ) and observation group ( $n=45$ ). The control group was given Luodingxin treatment, on the basis of the control group, the observation group was treated with Chinese herbal medicinal Tangshenning. The curative effects, TGF- $\beta_1$ , urinary albumin excretion rate (UAER), homocysteine (Hcy), CysC, HGF, serum creatinine (SCr), and creatinine clearance (CCr) were observed. **Result:** The total effective rate in observation group (93.33%) was significantly higher than control group (75.56%), and there were significant differences ( $P<0.05$ ); levels of serum UAER, Hcy, CysC after treatment in two groups were significantly lower than before treatment, with significant difference ( $P<0.05$ ); serum UAER, Hcy, CysC after treatment in observation group were significantly lower than those in control group, with significant difference ( $P<0.05$ ); TGF- $\beta_1$  in blood and urine after treatment were significantly lower than before treatment, with significant differences ( $P<0.05$ ); level of serum HGF was higher than before treatment, with significant differences ( $P<0.05$ ); TGF- $\beta_1$  in blood and urine and CCr after treatment in

**[收稿日期]** 20141026(010)

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金项目(81001632)

**[第一作者]** 姚玉红, 副主任护师,从事内内分泌疾病的诊断与治疗研究,Tel:13674993699,E-mail:yaoyuhong001122@126.com

observation group were significantly lower than the control group, with significant differences ( $P < 0.05$ ); level of serum HGF after treatment in observation group was significantly higher than in control group, and the difference was significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The effect of Tangshenning combined with western medicine on the treatment of Qi and Yin and blood stasis-typed early diabetic nephropathy patients is significantly evident, it can significantly improve HGF to protect kidney tissue, and reduce the content of CysC to improve glomerular permeability, as well as reduce the content of TGF- $\beta_1$  to inhibit cell fibrosis.

**[Key words]** Tangshenning; Qi Yin deficiency of clip stasis type; early diabetic nephropathy; hepatocyte growth factor; cystatin C; transforming growth factor- $\beta_1$

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)代谢异常而出现慢性高血糖症,导致不同程度的血液动力学改变及代谢紊乱导致的肾小球硬化症<sup>[1]</sup>。其发病的根本原因是糖尿病引发的高糖血症及其诱导产生了大量终末糖基化产物,聚集于肾小球基质和底膜中,引发的炎症反应<sup>[2]</sup>。近年来随着社会的发展,糖尿病发病率呈逐年增长趋势,DN是一种严重的糖尿病并发症,发生率为DM的33.6%,其发病呈慢性进行性发展,最终导致患者肾功能衰竭,严重影响患者身心健康,是糖尿病死亡的重要原因之一<sup>[3]</sup>。糖尿病肾病早期的诊断和及时的治疗,能有效的延缓病症的发展,降低死亡率。有文献报道证实<sup>[4]</sup>,在DN患者中的血管内皮生长因子、前列腺素、肾素-血管紧张素系统、转化生长因子 $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )等与系膜基质的过多产生及基底膜增厚有关,并促进足细胞损害、蛋白的漏出增加及肾小球的硬化。因此,本研究采用中药汤剂糖肾宁对气阴两虚夹瘀型早期糖尿病肾病患者进行治疗,对血清中肝细胞生长因子(HGF),胱抑素C(CysC)和TGF- $\beta_1$ 含量进行分析,为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2012年9月—2014年3月来本院就诊的早期糖尿病肾病患者90例,按照随机数字表法分为对照组和治疗组。对照组45例,男性27例,女性18例,年龄23~69岁,平均年龄(46.82±5.73)岁,病程2.16~11.37年,平均病程(7.38±2.56)年;治疗组45例,男性25例,女性20例,年龄24~65岁,平均年龄(47.13±6.24)岁,病程1.98~10.35年,平均病程(8.17±3.29)年;两组患者在性别、年龄、病程等一般资料对比,无显著性差异,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 参照王海燕主编的《肾脏病学(第4版)》相关糖尿病肾病早期的诊断标准<sup>[5]</sup>:①有明确的糖尿病史;②糖尿病发展过程中,尿微量白蛋白显著增高。气阴两虚证诊断标准:咽干口渴,倦怠乏

力为主证。多食易饥,气短懒言,口渴喜饮,五心烦热,心悸失眠,溲赤便秘为次证。舌脉表现为舌红少津液,苔薄或花剥,脉细数无力,或细而弦。

**血瘀络证诊断标准:**胸痛,腰痛,胁痛,背痛,部位固定,或为刺痛,肢体麻木,疼痛夜甚为主证。肌肤甲错,口唇紫黯,面部瘀斑,健忘心悸,心烦失眠为次证。舌脉表现为舌质黯,有瘀斑,舌下脉络青紫迂曲,脉弦,或沉而涩。

**1.3 纳入标准及排除标准**<sup>[5]</sup> 纳入标准:①符合诊断标准患者;②年龄20~70岁;③与患者及家属签署知情同意书。排除标准:①不符合诊断标准及纳入标准者;②对本组研究用药物过敏者;③严重心、脑血管疾病及肝、肾功能不足者;④自身免疫学疾病或泌尿系感染患者;⑤妊娠妇女;⑥其他肿瘤患者;⑦原发性肾脏疾病引起的蛋白尿患者。

**1.4 治疗** 两组均口服糖适平(北京万辉双鹤药业有限责任公司,国药准字H10940258,30 mg/片),每日1次,1次2片,病情较重者可酌情增加药量。糖适平作为基础降糖药物,以控制患者血糖浓度。所有患者均常规给予血糖水平监测及强化护理。对照组:口服洛丁新(北京诺华制药有限公司,国药准字H20030514,10 mg/片)每日1次,1次1片。治疗组在对照组治疗的基础上服用中药汤剂糖肾宁,方中组成包括黄芪30 g,党参20 g,大黄10 g<sup>(后下)</sup>,黄芩15 g,黄连12 g,丹参20 g等,水煎服,每日1剂,取汁300 mL,分早晚2次温服。两组治疗均以2个月为1个疗程。

**1.5 疗效评价标准** ①显效:临床症状体征明显改善,尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rates,UAER)减少至少50%;②有效:临床症状体征有所改善,UAER减少至少30%;③无效:临床症状体征完全无改变,至少病情加重。总有效率为痊愈率+显效率+有效率。

**1.6 观察指标** 观察两组疗效情况;采用全自动生活分析仪(日立7600,上海生物制药研究所)检测治

疗前后血、尿中 TGF-β<sub>1</sub> 含量,血清中 UAER,同型半胱氨酸(Hcy),CysC,HGF,血肌酐(SCr),肌酐清除率(CCr)含量变化。

**1.7 统计学处理** 应用 SPSS 19.0 软件进行处理分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料样本比率用  $\chi^2$  检验,样本均数行  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为显著性差异。

## 2 结果

**2.1 对临床疗效的影响** 治疗组治疗后显效患者 26 例,有效患者 16 例,无效患者 3 例,总有效率为 93.33%;对照组治疗后显效患者 13 例,有效患者 21 例,无效患者 11 例,总有效率为 75.56%;治疗组总有效率显著高于对照组,且有显著性差异( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者疗效比较

Table 1 Comparison of curative effect between two groups

分组	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效率 /%
治疗	26(57.78)	16(35.56)	3(6.67)	93.33 <sup>1)</sup>
对照	13(28.89)	21(46.67)	11(24.44)	75.56

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 对血清 UAER, Hcy, CysC 含量的影响** 两组治疗前血清中 UAR, Hcy, CysC 含量无显著性差异;治疗后,两组血清 UAER, Hcy, CysC 含量均显著低

于治疗前,且具有显著性差异( $P < 0.05$ );治疗组治疗后血清 UAER, Hcy, CysC 含量显著低于对照组治疗后,且具有显著性差异( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清 UAER, Hcy, CysC 含量变化( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

Table 2 Content changes of serum UAER, Hcy, CysC before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	时间	UAER / $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$	Hcy / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	CysC / $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
治疗	治疗前	114.92 ± 5.25	18.57 ± 1.79	1.63 ± 0.42
	治疗后	61.74 ± 4.93 <sup>1,2)</sup>	13.27 ± 1.85 <sup>1,2)</sup>	0.79 ± 0.17 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	116.36 ± 5.03	18.73 ± 1.69	1.59 ± 0.38
	治疗后	83.59 ± 5.72 <sup>1)</sup>	16.92 ± 1.47 <sup>1)</sup>	1.14 ± 0.09 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ (表 3 同)。

**2.3 对血、尿中 TGF-β<sub>1</sub> 含量,血清 HGF, SCr, CCr 变化的影响** 两组治疗前血、尿中 TGF-β<sub>1</sub> 含量, SCr, CCr 及血清 HGF 含量均无显著性差异;治疗后,两组血、尿中 TGF-β<sub>1</sub>, CCr 含量均显著低于治疗前,且有显著性差异( $P < 0.05$ ),血清 HGF 含量显著高于治疗前,且有显著性差异( $P < 0.05$ );治疗组治疗后血、尿中 TGF-β<sub>1</sub>, CCr 含量均显著低于对照组治疗后,且有显著性差异( $P < 0.05$ );治疗组治疗后血清 HGF 含量显著高于对照组治疗后,且有显著性差异( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血、尿中 TGF-β<sub>1</sub> 含量,血清 HGF, SCr, CCr 变化情况比较( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

Table 3 Comparison of TGF-β<sub>1</sub> in blood and urine, HGF, SCr, CCr in serum before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	时间	血 TGF-β <sub>1</sub> / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	尿 TGF-β <sub>1</sub> / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	SCr / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	CCr / $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$	HGF / $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
治疗	治疗前	21.92 ± 9.65	12.18 ± 6.79	90.92 ± 9.73	134.92 ± 12.82	184.63 ± 71.42
	治疗后	4.79 ± 1.39 <sup>1)</sup>	2.27 ± 0.85 <sup>1,2)</sup>	88.92 ± 10.37 <sup>1)</sup>	99.83 ± 10.91 <sup>1)</sup>	396.79 ± 85.17 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	22.13 ± 9.13	12.87 ± 6.91	91.31 ± 10.64	131.72 ± 15.81	182.59 ± 69.38
	治疗后	15.87 ± 1.93 <sup>1)</sup>	8.92 ± 0.82 <sup>1)</sup>	88.61 ± 10.39 <sup>1)</sup>	116.76 ± 9.83 <sup>1)</sup>	258.14 ± 84.69 <sup>1)</sup>

## 3 讨论

DN 的发病机制及病因尚未被现代医学完全阐明<sup>[6]</sup>。有大量研究表明, DN 的发病的主要原因有细胞及血管活性因子、氧化应激反应、多元醇通路激活、二酰甘油-蛋白激酶 C 激活、蛋白质非酶糖化、细胞粘附分子、遗传因素等<sup>[7]</sup>。其病理变化主要包括肾小管及肾小球肥大,肾小球硬化,肾小球基底膜增厚和系膜外基质堆积。血清肝细胞生长因子(HGF)作为一种肾脏保护因子,能抑制肾间质纤维化,促进肾小管形成、肾上皮细胞增生移动和肾组织的修复与再生。血清 CysC 是一种半胱氨酸蛋白酶

抑制剂,相对分子质量仅为 13 000,在酸碱环境中其带正电荷,故 CysC 唯一清除器官为肾脏<sup>[8]</sup>。肾小球滤过率决定了 CysC 的浓度。CysC 可作为评价肾小球滤过率的理想指标。TGF-β<sub>1</sub> 为最重要的导致细胞纤维化的因子,能直接或间接导致器官纤维化。有效的控制 TGF-β<sub>1</sub> 在血、尿中的含量是防止肾小球硬化的最有效方法。

中医辨证认为, DN 属于中医“劳淋”、“消渴”、“水肿”等范畴,其发病病机为,消渴病日久,肾阴亏损,阴损则气耗,致肾气虚损,肾络瘀滞,病变后期阴损及阳,致阴阳双虚,阴虚则脉道失于润泽,气虚则

帅血无力运行,血行滞涩,导致血瘀<sup>[9]</sup>。病理特点为本虚实标,气阴亏虚为本<sup>[10]</sup>。病变早期,气阴两虚,肾络瘀滞。肾主水,司开阖,消渴病日久,肾阴亏损,阴损耗气,而致肾气虚损,肾络瘀滞。肝肾同源,精血互化,肝肾阴虚,阴虚阳亢,头晕、耳鸣,血压偏高;肝肾阴虚,络脉瘀阻,筋脉失养,则肢体麻痛。本研究采用中药汤剂糖肾宁,其能扶正化瘀,燥湿祛浊,清热解毒。现代研究认为,黄芪、大黄、党参能降低血糖、糖化血红蛋白含量,抑制肾小球上皮细胞及系膜细胞增生,降低 TGF- $\beta_1$  表达;丹参能消除肾小球基膜的免疫复合物,降低肾小球血管通透性,增加肾血流量,改善微循环及高凝高黏状态,阻止肾小球纤维化<sup>[11]</sup>。本研究结果表明,治疗组总有效率 93.33% 高于对照组的 75.56%,说明糖肾宁联合洛丁新治疗效果显著;治疗后,治疗组血清 UAER, Hcy, CysC 含量显著低于对照组治疗后 ( $P < 0.05$ ),血、尿中 TGF- $\beta_1$  含量均显著低于对照组治疗后 ( $P < 0.05$ ),血清 HGF 含量显著高于对照组治疗后 ( $P < 0.05$ ),说明糖肾宁联合洛丁新能显著改善血清 UAER, Hcy, CysC, HGF, 治疗效果优于仅采用西药治疗效果。

综上所述,糖肾宁治疗气阴两虚夹瘀型早期糖尿病肾病患者,能改善肾脏微环境,抑制细胞增生及纤维化,具有重要的临床研究价值,值得推广应用。

#### [参考文献]

[1] Kumar D, Agarwal S, Karoli R, et al. Relationship between carotid intima thickness and silent cerebral infarction in patients with type 2 diabetic nephropathy

[J]. J Assoc Physicians India, 2014, 62(4):316-322.  
[2] Yilmaz M I, Sonmez A, Saglam M, et al. Ramipril Lowers Plasma FGF-23 in patients with diabetic nephropathy [J]. Am J Nephrol, 2014, 40(3):208-214.  
[3] 陈际连,陈晓雯,杨升杰,等.复方健胰胶囊治疗早期糖尿病肾病气阴两虚夹瘀型疗效观察[J].河北中医,2013,35(9):1294-1296.  
[4] 李屹,曹和欣,张新志,等.糖肾宁对糖尿病肾病大鼠肾组织 AT1R 及细胞因子表达的影响[J].上海中医药杂志,2014,48(6):83-85.  
[5] 王海燕.肾脏病学[M].北京:人民卫生出版社,1996:949-966.  
[6] 郭兆安,于春江,李悦,等.芪蛭降糖胶囊治疗糖尿病肾病Ⅲ期的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(5):261-265.  
[7] 黄敏,朱超,梁琼麟,等.中药糖肾方调节糖尿病肾病患者磷脂代谢研究[J].药学学报,2011,46(7):780-786.  
[8] 施鹏,赵宗江,张新雪,等.糖肾宁对糖尿病大鼠的肾脏保护作用及其对 TGF- $\beta_1$ /Smad7 信号转导通路的影响[J].中华中医药杂志,2013,28(5):1436-1440.  
[9] 王东,吴同茹,谢婷婷,等.糖肾宁对早期糖尿病肾病大鼠肾组织非酶糖基化终产物的影响[J].四川中医,2013,31(1):53-55.  
[10] 冯志瑀,李玉珠.加味参芪地黄汤治疗早期 2 型糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证疗效观察[J].新中医,2013,45(12):93-96.  
[11] 曹和欣,何立群,黄迪.糖肾宁结合西医常规疗法治疗气阴两虚型早期糖尿病肾病 35 例[J].上海中医药杂志,2010,44(6):65-67.

[责任编辑 邹晓翠]